

**Therapeutische, toxische und letale Blut-
und Urinkonzentrationen verschiedener
Medikamente beim Menschen**

von

Kurt Langenbach

aus

Wuppertal

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Therapeutische, toxische und letale Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener Medikamente beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Kurt Langenbach

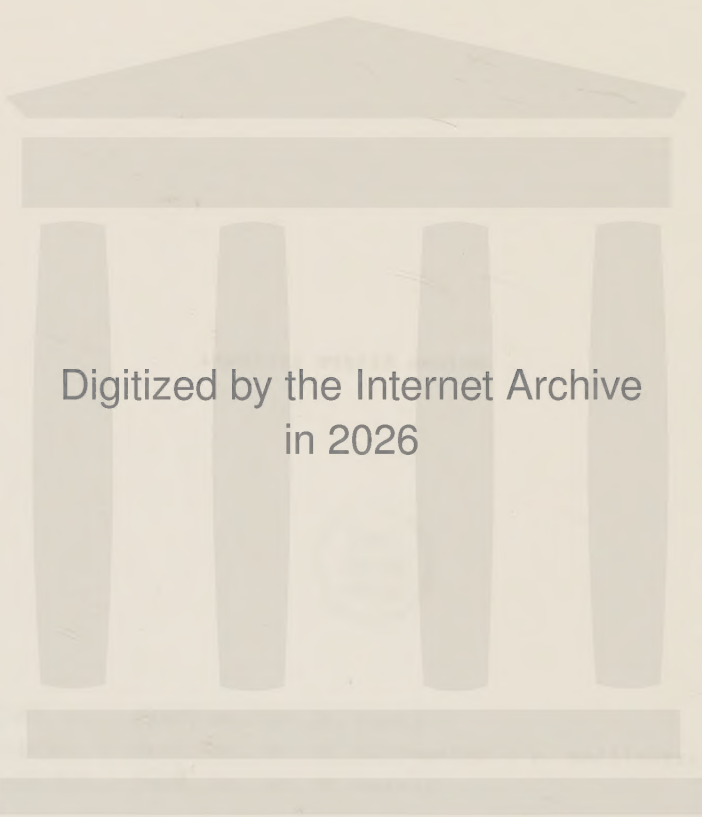
aus

Wuppertal



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 16.08.1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Disposition

	Seite
A) Einleitung	3
B) Problemstellung	5
C) 13 Abhandlungen mit Angaben über Blut- und Urinwerte verschiedener Medikamente	6
I. AH_3	6
II. Barbital	9
III. Chinin	13
IV. Chloroquin	16
V. Cliradon	
1. peroraler Vergiftungsfall	19
2. Vergiftungsfall nach intra- venöser Injektion	24
VI. Goldchlorid	28
VII. Kalypnon	30
VIII. Melipramine	35
IX. Quecksilber	38
X. Thallium	42
XI. Tofranil	50
XII. Tripeleennamin	54
D) Zusammenfassung	58
E) Literaturverzeichnis	61

A) Einleitung

Zu therapeutischen, toxischen und letalen Blut- und Urinkonzentrationen verschiedener Medikamente beim Menschen

Im Zusammenhang mit Vergiftungsfällen stand bei den chemischen Untersuchungen bisher die Analyse von Mageninhalt und Urin im Vordergrund, während eine quantitative Untersuchung des Blutes relativ selten erfolgte.

Der Grund hierfür ist sicherlich darin zu sehen, daß in Mageninhalt und Urin die Konzentration der Medikamente im allgemeinen erheblich höher ist als im Blut. Darüberhinaus setzt die Bestimmung des Blutspiegels die qualitative Kenntnis der aufgenommenen Substanz, sowie empfindliche Analysenverfahren voraus. Letzteres dürfte heute keine Schwierigkeiten mehr bereiten, so daß man in den meisten Fällen in der Lage ist, den Blutspiegel eines Wirkstoffes zu bestimmen, der von allen Parametern wohl am engsten mit dem klinischen Bild korreliert.

Nach Winek (1971) kann man folgende Unterteilung des Blutspiegels vornehmen:

Therapeutischer Blutspiegel

Konzentration eines Medikamentes in Blut, Serum oder Plasma nach Aufnahme therapeutischer Dosen.

Toxischer Blutspiegel

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden wurde.

Letaler Blutspiegel

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die im Zusammenhang mit Todesfällen beobachtet wurde, oder die so hoch über den bekannten therapeutischen und toxischen Spiegeln liegt, daß sie nur im Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftreten kann.

Man darf erwarten, daß sich diese drei Bereiche in vielen Fällen überlappen, so daß z. B. hohe therapeutische und niedrige toxische Konzentrationen nicht sicher zu unterscheiden sind. Trotzdem wird die Kenntnis des Blutspiegels für den klinischen Toxikologen oft wertvoller sein, als die Angaben von toxischen Dosen (LD_{50}) oder von minimal tödlichen Dosen (MLD); zumal die Festlegung dieser beiden Größen für den Menschen, auch abgesehen von allen individuellen Faktoren, sehr schwierig ist.

Um über den Zeitpunkt der Giftaufnahme, sowie Art, Schweregrad, Verlauf und Prognose einer Vergiftung noch genauere Aussagen machen zu können, ist neben den Blutuntersuchungen die qualitative und quantitative Bestimmung der toxischen Substanz in Mageninhalt und Urin wichtig.

Liegt ein größerer Zeitraum zwischen Aufnahme des Giftes und Einweisung des Patienten, so besteht die Möglichkeit, daß das Pharmakon in der Magenspülflüssigkeit nicht mehr nachweisbar ist, Blut und Urin jedoch noch eine quantitative Bestimmung des Wirkstoffes oder zumindest die seiner Metaboliten zulassen. Hingegen ergibt bei kurz zurückliegender Einnahme des Giftes die Harnanalyse oft noch negative Befunde, während der Blutspiegel bereits relativ hohe Werte erreicht haben kann und im Mageninhalt noch Wirksubstanz gefunden wurde.

Abgesehen von Dosis, Applikationsart und Zeitpunkt der Gewinnung einer Harnprobe ist die nachweisbare Ausscheidungs- menge einer Substanz im wesentlichen abhängig von bereits getroffenen therapeutischen Maßnahmen, von der Stoffwechselfunktion, von der individuell unterschiedlichen Resorptions- und Abbaugeschwindigkeit, vom pH-Wert, von organischen Erkrankungen, hier besonders des Erfolgsorgans Niere, sowie von erworbenen Faktoren wie Mißbrauch, Gewöhnung und Sucht.

Man kann abschließend sagen, daß zur optimalen Behandlung einer akuten Vergiftung die Kenntnis des Blutspiegels bzw. Urinspiegels allein unzureichend ist. Erst die Kenntnis dieser beiden Größen zusammen mit dem Ergebnis der Untersuchung des Mageninhalts ermöglichen dem Kliniker unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund eine sichere Diagnose und entsprechende Therapie.

In der Literatur findet man bisher leider nur sehr wenige Zusammenstellungen von Vergleichswerten, wie sie z. B. Winek (1971) bei einer Reihe von Medikamenten für Blut angegeben hat.

B) Problemstellung

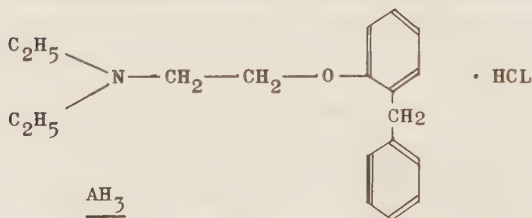
Die nachfolgende Arbeit liefert mit der Auswertung von 13 Vergiftungsfällen einen Überblick über die jeweils auftretenden Blut- und Urinkonzentrationen der eingenommenen Medikamente.

In allen Fällen kommen toxische und letale Vergiftungen zur Sprache, bei denen ausführlich auf die Vorgeschichte der Fälle und die angewandten chemischen Untersuchungsmethoden eingegangen wird. Die nach den beschriebenen Methoden gewonnenen Werte sollten im Sinne einer Ergänzung der Tabelle von Winek (1971) zusammengestellt werden.

c) 13 Abhandlungen mit Angaben über Blut- und Urin-
spiegel verschiedener Medikamente:

I. AH₃

(Giebelmann und Gibb 1964)



AH₃

**β-Diäthylamino-äthyl-(o-benzyl-phenyl)-äther-
hydrochlorid (DBP)**

AH₃ ist ein Antihistaminikum zur Behandlung allergisch bedingter Erkrankungen und verwandter Zustände.

Anlässlich einer tödlichen Intoxikation bei einem 6 1/2 jährigen Kind, galt es die Wirksubstanz, die zu den Antihistaminen vom Colamin-Typ gehört, nachzuweisen. Die eingenommenen AH₃ Tabletten enthalten 50 mg an Wirksubstanz; daneben befindet es sich zusammen mit Coffein (25 mg / Tab.) als AH₃C im Handel.

Untersuchungsmethoden:

Eine Verdünnungsreihe aus AH₃ und AH₃C Tabletten und der reinen Wirksubstanz zeigte, daß in allen drei Fällen noch 5 µg DBP durch eine Hellrosafärbung zu erkennen sind (Millonsches Reagenz), das bekanntlich mit Phenolen meist unter Rotfärbung reagiert.

Zur quantitativen Auswertung wurden die Proben mit steigenden Konzentrationen DBP aufsteigend papierchromatographisch untersucht und die Fleckengröße planimetrisch ermittelt. Die Werte lagen (gegen die Log.-Werte der Konzentration aufgetragen) innerhalb der Fehlergrenzen auf einer Geraden.

Der mittlere Fehler liegt bei ca. 10 %. Die festgestellten Wirksubstanzkonzentrationen in Gewebe und Körperflüssigkeiten des Verstorbenen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgestellt.

Ergebnisse:

	Gewicht g	DBP-Menge mg	DBP-Konzentration mg/100 ml
Mageninhalt	22	45	200
Dünndarminhalt	140	8	5,7
Niere	77	3	4
Milz	67	2,5	3,5
Halsorgane/Aorta	185	5,5	3
Lunge	295	7	2,4
Leber	520	9	1,7
Magenwand/Harn- blase/Pankreas	235	3,5	1,5
Fettgewebe	125	1,6	1,3
Muskel	60	0,6	1
Hirn	673	6,5	1
Herz	95	0,8	0,8 - 0,9
Thymus	40	---	< 0,5
Blut	90	---	< 0,5
Dickdarminhalt	140	---	< 0,5
Gesamtmenge: 93			

Tab. 1: Verteilung von DBP im Körper bei einer Vergiftung.

Die Anzahl eingenommener Tabletten dürfte wesentlich höher gewesen sein, als der im Körper verteilt vorgefundenen Gesamtmenge DBP von 93 mg entspricht. Die Autoren nehmen an, daß ein Teil möglicherweise bis zum Tode abgebaut oder so fest an das Gewebe gebunden war, daß er durch die angewandte Methode nicht abgetrennt werden konnte. Für einen intravitalen Abbau könnte nach Meinung der Autoren die unter der Erfassungsgrenze des angewendeten Verfahrens liegende niedrige Blutkonzentration sprechen.

In die folgende Schlußtafel ist der in diesem Fall festgestellte Blutspiegelwert aufgenommen:

AH_3	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	< 0,5

Eine Überprüfung der Methode durch Beimischen von bekannten Substanzmengen zu Urin und Serum hat weiterhin ergeben, daß die Methode auch eine quantitative Aussage mit der für klinische Beurteilung ausreichenden Genauigkeit erlaubt.

Die zu untersuchende Urin- oder Serumprobe wird mit Chloroform extrahiert. Anschließend wird das organische Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Zur quantitativen Bestimmung werden die Substanzflecken nach Abtragen von der Dünnschichtplatte eluiert und ihre UV-Absorption gemessen.

Ergebnisse:

In der nachfolgenden Abb. 1 sind die Barbitalkonzentrationen im Serum und im Harn (mg/100 ml) sowie die Menge an ausgeschiedenem Barbital pro 24 Std. eingetragen. Am 9. Tage gelangte eine 48 Std.-Urinprobe und am 12. Tag eine 72 Std.-Urinprobe zur Untersuchung.

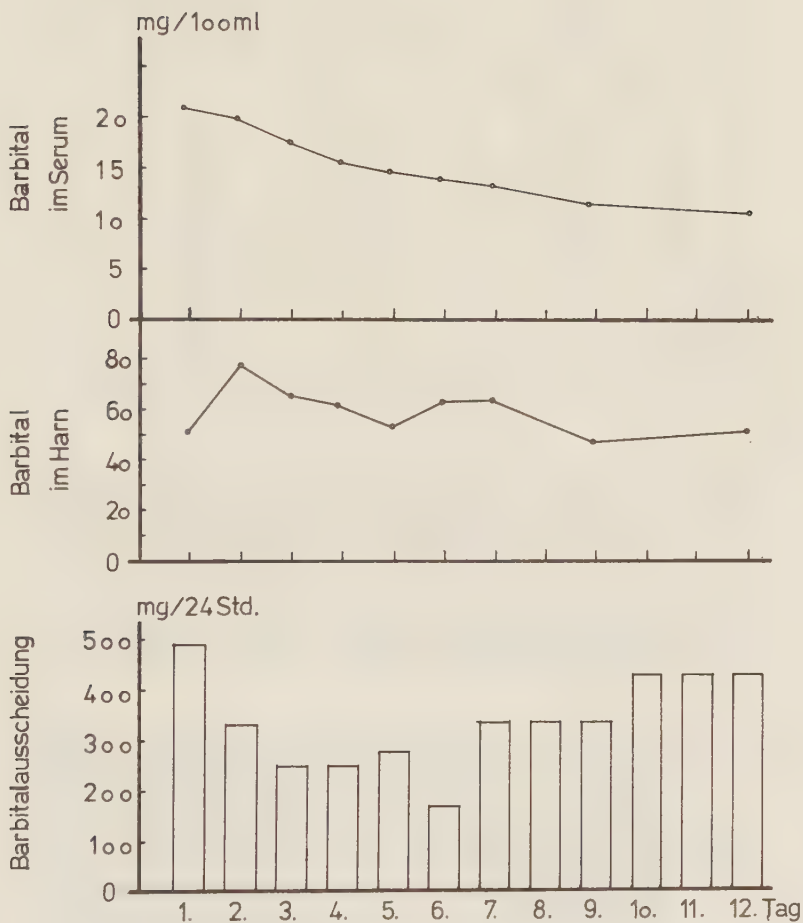


Abb. 1: Barbitalkonzentrationen in Serum und Harn
mg/100 ml sowie die Menge an ausgeschiedenem
Barbital in mg/24 Std.

Folgende Wertetabelle liegt der Abb. 1 zu Grunde:

Tage	Barbital im Serum mg/100ml	Barbital im Urin mg/100ml	Barbital- ausscheidung mg/24 Std.
1	22,0	50,5	490
2	20,0	79,0	320
3	18,0	63,0	250
4	16,0	61,0	250
5	15,5	52,0	275
6	14,8	62,0	170
7	14,0	62,5	325
8			325
9	12,0	48,0	325
10			420
11			420
12	11,0	51,0	420

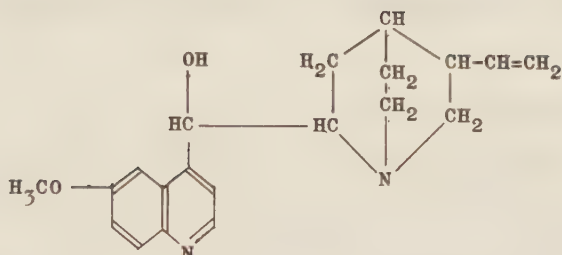
Tab. 2: Barbital-Konzentrationen im Serum und im Harn angegeben in mg/100 ml sowie die Menge an ausgeschiedenem Barbital in mg/24 Std.

Dem vorliegenden Bericht können folgende Werte entnommen werden:

Barbital	therapeutisch	toxisch	letal
Serumspiegel mg/100 ml	---	22,0	---
Urinspiegel mg/100 ml	---	50,5	---

III. Chinin

(Rauschke und Burger 1957)



Chinin

(5-Vinyl-2-chinuclidinyl)-

(6-methoxy-4-chinolyl)-methanol

Chinin kommt bei Grippe und Malaria und darüber hinaus in der allgemeinen Geburtshilfe zur Anwendung.

Die Autoren berichten über eine tödliche Vergiftung als Folge eines Abtreibungsversuches mit Chinin (und Atebrin), bei der die eingenommene Menge genau bekannt ist.

Fall:

Eine 26-jährige, 60 kg schwere Schwangere hatte 20 Tabletten Chininum hydrochloricum je 0,5 g und 10 Tabletten Atebrin je 0,1 g auf einmal geschluckt. 2 - 3 Stunden später erbat sie in Todesangst Hilfe von der Nachbarin und starb 1 1/2 Stunden später bei Einlieferung ins Krankenhaus.

Untersuchungsmethoden:

Zur quantitativen Bestimmung wurde aus homogenisierten Organteilen ein alkoholischer Auszug hergestellt, nach Jatzkewitz (1953) mit Amylacetat in sodaalkalischer

Lösung ausgeschüttelt und papierchromatographisch aufgetrennt. Mit Hilfe der Fähigkeit beider Stoffe im UV-Licht zu fluoreszieren, konnten die Mengen ermittelt werden durch Vergleich mit der Fleckintensität von Testlösungen (Geldmacher 1954; Seifert und Geldmacher 1955)

Ergebnisse:

Die folgende Tabelle zeigt die festgestellten Chinin (Atebrin)-Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten.

Leichenteile	Chinin	Atebrin
Dünndarminhalt	20 µg in 1 ml	35 µg in 1 ml
Blut	24 µg in 1 ml	3 µg in 1 ml
Leber	150 µg in 1 g	40 µg in 1 g
Niere	70 µg in 1 g	5 µg in 1 g
Urin	140 µg in 1 ml	0,1 µg in 1 ml

Tab. 3: Chinin (Atebrin)-Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten nach einer letalen Dosis.

Den Autoren ging es in erster Linie darum:

1. mit diesen Werten eine Grundlage zu geben, um bei der Bearbeitung späterer Fälle unter Berücksichtigung der quantitativen Untersuchungsergebnisse die Mengen des eingenommenen Gifts zu ermitteln.
2. aus der in der Tabelle ersichtlichen Verteilung abzuleiten, daß nach peroraler Einnahme Chinin schnell resorbiert und alsbald durch die Niere ausgeschieden wird (B. Müller 1953) im Gegensatz zu Atebrin, das wesentlich länger im Darm verbleibt und in geringerem Umfang zur Resorption kommt.

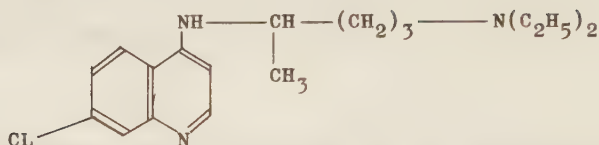
Auf die Kombinierung mit Atebrin wird kein besonderes Gewicht gelegt, weil 1 g Atebrin zwar toxische Erscheinungen hervorrufen kann aber sicherlich keine tödliche Dosis darstellt; ja nicht einmal die Giftwirkung des Chinins beeinflußt. (Moeschlin 1952)

Aus dem Bericht kann man folgende Blut- und Urinspiegelwerte entnehmen:

Chinin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	2,4
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	14,0

IV. Chloroquin

(Bäumler und Lüdin 1963)



Chloroquin

4-(4-Diäthylamino -1-
methylbutylamino)-chinolin

Chloroquin hat sich in der Bekämpfung der Malaria, bei der Behandlung der Amoebiasis, der Leishmaniose und verschiedener Wurmkrankheiten als besonders wirksam erwiesen. Als Resochin, in Amerika als Nivaquine B, im Handel wird es außerdem als Antirheumatikum und in wachsendem Ausmaß in der Dermatologie angewendet. In der Literatur sind eine Reihe von Gefahren und Komplikationen bei der therapeutischen Verwendung von Chloroquine angegeben. Es fehlt auch nicht an tödlich suizidalen Vergiftungen.

Fall:

Ein 22-jähriger Mann, stark verschuldet, wird in seinem Zimmer tot aufgefunden. Ein Abschiedsbrief deutet auf Selbstmord hin.

Der pathologisch anatomische Befund ergibt:
allgemeine akute Stauung, akute Dilatation des rechten Herzens und eine akute Hirnschwellung.

Untersuchungsmethoden:

Gemäß den chemischen Eigenschaften von Chloroquin ließ sich die Substanz durch Extrahieren und mit den allgemeinen Alkaloid-Farbreaktionen eindeutig nachweisen.

Auch Dünnschichtchromatographie, UV- und IR-Spektrographie lieferten die für Chloroquin charakteristischen Bilder.

Ergebnisse:

Das bei der Leiche gefundene weiße Pulver (200 mg) erwies sich nach der Auswertung der UV- und IR-Spektren als Chloroquin.

Da bei den Vorprüfungen eine positive Phosphatreaktion erhalten wurde, handelte es sich somit um Chloroquindiphosphat.

In den Körperflüssigkeiten der Leiche konnten folgende Mengen von Chloroquin nachgewiesen werden:

Blut: 0,01 g/100 ml

Urin: 0,32 g/300 ml

In der abschließenden Diskussion und Zusammenfassung weisen die Autoren auf folgendes hin:

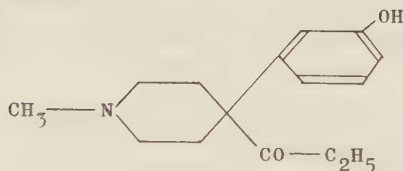
Zwischen Giftaufnahme und Todeseintritt muß eine gewisse Zeitspanne verstrichen sein, da im Urin eine erhebliche Menge Chloroquin nachgewiesen werden konnte. Über die letale Dosis ist bisher nichts genaueres bekannt (Larribaud 1961). Nach Tabarra (1962) ist anzunehmen, daß 1 - 1,5 g Nivaquine auf einmal genommen, zu tödlichen Vergiftungen führen kann. In unserem Fall kann auf eine Gesamtmenge von einigen Gramm Chloroquindiphosphat geschlossen werden.

In der abschließenden Tabelle erscheinen die von den Verfassern ermittelten Blut- und Urinwerte:

Chloroquin- diphosphat	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	10
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	107

V. 1. Cliradon

(Schmidlin-Mészáros und Hartmann 1960)



Cliradon

4-(m-Hydroxyphenyl)-1-methyl-
4-propionylpiperidin

Cliradon wird bei schweren und schwersten Schmerzzuständen angewendet.

Fall:

Es wird über eine tödliche perorale Cliradon-Vergiftung eines 16-jährigen Jugendlichen nach Einnahme von etwa 100 - 150 mg Cliradon (20 - 30 Tabletten) berichtet. Zur Sicherstellung der Todesursache wurde die gerichtliche Sektion und die chemische Untersuchung auf Cliradon vorgenommen.

Der Sektionsbefund wie auch später die histologische Untersuchung fanden stark blutgefüllte Gefäße, akut gestaute Organe mit beginnender feintropfiger Verfettung. Die Lungen zeigten mit Ödemflüssigkeit und teilweise mit reinem Blut gefüllte Alveolen.

Untersuchungsmethoden:

Die frischen Organteile wurden zerkleinert, angesäuert, mehrmals mit Alkohol digeriert, die vereinigten alkoholischen Auszüge filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die wässrigen Organkonzentrate und Körperflüssigkeiten wurden zuerst aus saurem, dann aus alkalischem Milieu mit Chloroform ausgeschüttelt, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft.

Im vorliegenden Fall fanden folgende Methoden der chemischen Untersuchungen Anwendung:

1. Papierchromatographie:

Die Rückstände der Organ- und Körperflüssigkeitsextrakte wurden in Butanol-Ameisensäure-Wasser aufgetrennt und mit Kalium-Bismut-Jodid (K.B.J.) bzw. mit diazotierter Sulfanylsäure (d.S.S.) besprüht. (Methode nach Jatzke-witz 1953). Bei den alkalischen Auszügen ergaben sich deutliche orange-rote (mit K.B.J.) bzw. maisgelbe (mit d.S.S.) Flecken, welche die gleichen Wanderungsgeschwindigkeiten aufwiesen wie die Farbflecken von Cliradon-testflecken. Die Fleckengröße und -intensität im Vergleich zu bekannten Cliradonmengen erlaubte, bei den einzelnen Organauszügen eine semiquantitative Gehaltsbestimmung vorzunehmen. So konnten nachfolgende Cliradonmengen festgestellt werden:

Organ	Cliradonmenge in mg	
	pro Untersuchungs- material in g	bezogen auf 100 g
Mageninhalt	etwa 8,0 mg/ 50 g	etwa 16,0 mg/100 g
Urin	etwa 4,0 mg/ 200 g	etwa 2,0 mg/100 g
Nieren (beide)	etwa 4,0 mg/ 245 g	etwa 1,6 mg/100 g
Leber	etwa 5,0 mg/1000 g	etwa 0,5 mg/100 g
Gehirn	etwa 1,2 mg/ 300 g	etwa 0,4 mg/100 g
Milz	0,2 mg/ 150 g	etwa 0,1 mg/100 g
Blut	etwa 0,2 mg/ 350 g	etwa 0,05 mg/100 g

Tab. 4: Cliradongehalt der Leichteile, papierchromato-
graphisch ermittelt.

2. Spektrophotometrie:

Narkotika und verwandte Substanzen weisen im ultra-
violetten Bereich charakteristische Absorptionskurven
auf. Die Extinktionskurve des Cliradonhydrochlorids
und diejenige der freien Base sind identisch.

Die typischen Daten für das Cliradonhydrochlorid sind:

Maximum bei 280 nm, Minimum bei 251 nm in Wasser;
für die Base:

Maximum bei 281 nm, Minimum bei 252 nm in Alkohol.

(Farmilio und Mitarbeiter 1952)

3. Vakuumsublimation:

Cliradon läßt sich in Vakuum zu kleinen Blöcken und
Kristallgebilden sublimieren. Sie hatten einen charak-
teristischen Schmelzpunkt und keine signifikante

Mischschmelzpunkterniedrigung. Sie weisen Dichroismus und Polichroismus auf.

4. Farbreaktionen und Fällungen

Hier sind die sog. Alkaloid-Fällungs- und Farbreaktionen von Bedeutung. Sie sind bei Cliradon nicht so empfindlich wie bei Morphin.

5. Biologische Probe

Viele moderne Narkotika geben das sog. Straubsche Schwanzphänomen an der Maus. Gross und Meier (1949) geben für Cliradon die benötigte Dosis mit 2 - 4 mg/kg an. Rückstände von Mageninhalt, Leber und Urin erzeugten nach subcutaner Injektion bei Mäusen leichten Schlaf bzw. tödliche Narkosen. Das Straubsche Schwanzphänomen konnte bei diesen Untersuchungen nicht erzeugt werden.

6. Polarimetrie

Um den Abbaumechanismus über gepaarte Glucuronsäure zu prüfen, wurde eine native Urinprobe nach Bleiacetatfällung polarimetriert: Der Urin war schwach linksdrehend. Nach Aufkochen mit Schwefelsäure wurde er schwach rechtsdrehend.

Das Cliradon, welches pharmakologisch dem Morphin nahesteht, scheint auch in seinem biologischen Verhalten dem Morphin zu entsprechen.

Auf Grund der vorliegenden tödlichen Vergiftung bei relativ kleiner Dosis ergibt sich, daß Cliradon bedeutend toxischer sein dürfte als Morphin. Nach Fühner (zitiert nach

Moeschlin 1959) liegt die tödliche Dosis für das peroral eingenommene Morphin bei etwa 0,3 - 1,4 g; sie kann bei älteren Leuten und Kindern erniedrigt sein. Da in der Literatur bisher keine Cliradonvergiftungen veröffentlicht wurden, stützt sich der Autor zu Vergleichszwecken auf Werte des analog wirkenden Morphins und bekräftigt seine Aussage weiter durch vergleichende Tierversuche (Gross und Meier 1949), die ebenfalls eine höhere Toxizität des Cliradons im Vergleich mit Morphin zum Ergebnis hatten.

Abschließend weist der Autor auf notwendige Prophylaxemaßnahmen bei der Verschreibung von Cliradon, d. h. strengste Indikation und kleinste Mengen, hin, was wichtig ist bei der hohen Toxizität und der noch hinzukommenden Suchtgefahr.

Es ergibt sich folgende Schlußtafel der vorliegenden Blut- und Urinspiegelwerte:

Cliradon	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	0,05
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	2,0

V. 2. Cliradon

(Hardmeier, Schmidlin und Mészáros 1963)



Cliradon

4-(*m*-Hydroxyphenyl)-1-methyl-
4-propionylpiperidin

Cliradon wird bei schweren und schwersten Schmerzzuständen angewendet.

Fall:

Im folgenden kommt der Selbstmord einer 32-jährigen Ärztin infolge einer intravenösen Einspritzung von Cliradon zur Diskussion.

Nur durch Sammlung und Vergleich einzelner Vergiftungsfälle ist eine Abschätzung der Toxizität der synthetischen Narkotika, wie Cliradon, für den Menschen möglich. Mit diesem Bericht geben die Autoren einen Beitrag zur akuten Toxizität dieser hochwirksamen morphinähnlichen Substanz.

Untersuchungsmethoden:

Zunächst wird die für den Selbstmord benutzte 20 ml-Injektionsspritze mit aspirierten Blutspuren untersucht. Die spektrophotometrische Untersuchung der wässrigen Spülflüssigkeit sowie deren bei verschiedenen pH-Werten erhaltenen Chloroform-Extrakte schlossen die

Anwesenheit von Barbituraten aus (Methode beschrieben bei Stewart, Stollmann 1960 und Lundquist 1962).

Die Spektren wiesen auf eine Substanz hin mit gleicher Extinktionskurvenform und gleichem Maximum wie Cliradon (Maximum 279 - 280 nm) und mit etwas nach links verschobenem Minimum. Tüpfelreaktionen erhärten die spektrometrischen Befunde.

Die gerichtliche Sektion ergab eine allgemeine akute Blutstauung. Die histologische Untersuchung des paravenösen Hämatoms an der Injektionswunde spricht dafür, daß der Tod rasch nach der Einspritzung erfolgte, wahrscheinlich schon nach etwa 15 Minuten, spätestens aber nach etwa einer halben Stunde.

Für die chemischen Untersuchungen stützten sich die Autoren im wesentlichen auf chromatographische Methoden, Mikrofarbreaktionen und Fällungen sowie Spektrophotometrie im Ultravioletten (Schmidlin, Mészáros und Hartmann 1960). Diese Methoden wurden durch Dünnschichtchromatographie und Ionophorese ergänzt, wobei wiederholt mit Papierchromatographie verglichen wurde, um so wertvolle Schlüsse ziehen zu können, welche Methode mit Vorteil zu verwenden ist.

Die Spektrophotometrie der im alkalischen Milieu mit Chloroform gewonnenen Extrakte in ungereinigtem Zustand ermöglichte die Cliradonidentifizierung nur in der Spülflüssigkeit der Spritze; nicht jedoch bei den Organen.

Hier wurde durch starke Fluoreszenzen aus Begleitstoffen im Ultravioletten die mit den anderen Verfahren nachgewiesene Anwesenheit des Cliradons überdeckt. Bei allen chromatographischen Methoden erhielt man mit

Alkaloidreagentien gut definierte Flecken, die am empfindlichsten mit diazotierter Sulfanylsäure zu markieren sind.

Ergebnisse:

In der Diskussion der Untersuchungsergebnisse weisen die Autoren darauf hin, daß der Tod der 32-jährigen Ärztin kurz nach intravenöser Einspritzung von 20 Ampullen Cliradon zu je $7,5 \text{ mg/cm}^3 = 150 \text{ mg Cliradon}$ durch akute Intoxikation eingetreten ist.

Die folgende Tabelle vergleicht diesen nach intravenöser Injektion tödlich verlaufenen Vergiftungsfall mit einem früher untersuchten peroralen Vergiftungsfall bezüglich des Cliradongehaltes in den verschiedenen Leichenteilen:

Untersuchungsmaterial	Cliradonmenge in mg bezogen auf 100 g Untersuchungsmaterial	
	intravenös mg	peroral mg
Leere Spritze	0,75	---
Mageninhalt	0,0	16,0
Blut	0,13	0,05
Leber	0,266	0,5
Niere	0,13	1,6
Urin	---	2,0
Gehirn	---	0,4

Tab. 5: Cliradonkonzentrationen in den verschiedenen Untersuchungsmaterialien.

Die Verteilung des Cliradon in den beiden Leichen spricht unverkennbar für die verschiedenen Applikationsformen.

Wenn man darüberhinaus Dosis, Körpergewicht und Alter vergleicht, ergibt sich für beide Fälle eine ungefähr gleiche Letaldosis von etwa 2 mg/kg Körpergewicht, was aus folgender Gegenüberstellung zu ersehen ist.

Intravenös : 150 mg Cliradon

bei 32-jähriger Frau von 75 kg Gewicht 2 mg/kg

Peroral : 100 - 150 mg

bei Jüngling von 65 kg Gewicht 1,54 - 2,3 mg/kg

durchschnittlich 1,9 mg/kg

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der Wirkung des Cliradon mit Morphin und unter Berücksichtigung der mehr als 10-jährigen klinischen Erfahrung kommen die Autoren zu dem Schluß, daß bei beiden Fällen mit 2 mg/kg die minimale tödliche Dosis an Cliradon überschritten gewesen sein muß.

In die Schlußtabelle werden folgende Werte aufgenommen:

Cliradon	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	0,13

VI. Goldchlorid

(Preisser und Schallmeier 1965)

Goldverbindungen werden zur Behandlung von Hauttuberkulose und rheumatischer Arthritis herangezogen.

Die Autoren berichten über eine akute, tödliche Goldchloridvergiftung. Die bisher beobachteten Vergiftungen bei Mensch und Tier zeigten auffallend starke degenerative Schädigungen des Nierengewebes, die von allen Beobachtern (Gerlach 1933, Petri 1963, Timm 1933 u. a.) als spezifisch hervorgehoben wurden.

Auch in diesem Fall ergab die gerichtliche Sektion einer möglicherweise mit Goldchlorid vergifteten Frau:

Starke Hyperämie der Organe, generalisierte Ödeme und degenerative Veränderungen in den parenchymatösen Organen.

Untersuchungsmethoden:

Da zu Beginn der chemischen Untersuchung noch keine absolute Klarheit über die Art des Giftstoffes bestand, wurden zunächst Routineuntersuchungen angestellt, die aber bald den Verdacht auf eine Goldvergiftung bestätigten.

Für die Goldbestimmung erschien die spektrographische Analyse am günstigsten. Entsprechend den Erfahrungen von Gerlach u. a. (1933) diente Zink als Bezugselement.

Ergebnisse:

Es ergaben sich für die Proben des Untersuchungsmaterials im einzelnen folgende Werte, bezogen auf 1 g Frischgewicht:

Untersuchungsmaterial	Goldmenge µg/g Frischgewicht
Dünndarminhalt	16,5 µg
Blut	20,6 µg
Niere	20,1 µg
Leber	45,5 µg

Tab. 6: Verteilung von Gold im Körper bei
Vergiftung mit Goldchlorid.

Abschließend vergleichen die Autoren die eigenen Untersuchungsergebnisse mit den in der Literatur vorhandenen. Im Gegensatz zu allen bisherigen Beobachtungen fanden die Autoren in der Leber größere Goldmengen als in der Niere und eine stärkere degenerative Schädigung des Lebergewebes im Vergleich zum Nierengewebe.

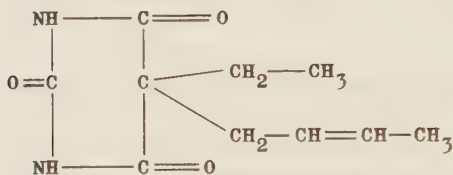
Dabei fiel auf, daß die beobachteten Organschäden zu den gefundenen Goldmengen etwa in Relation standen. Die Abweichungen von den bisherigen Beobachtungen erklären die Autoren durch die unterschiedliche Stabilität der verschiedenen Goldpräparate, durch die Form der Applikationen und eventuell durch die Überlebenszeit.

Es ergibt sich folgende Schlußstabelle:

Goldchlorid	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	2,06

VII. Kalypnon

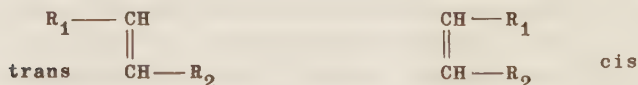
(Kühn und Arnold 1963)



Kalypnon

Äthyl-crotyl-barbitursäure

Kalypnon ist ein weißes, bitter-schmeckendes Pulver. Der Schmelzpunkt für das reine Präparat wird von verschiedenen Autoren in voneinander abweichender Höhe angegeben. Die Autoren fanden für das cis-trans-isomere Gemisch 113 bis 115 °C. Die cis-trans-Isomerie erklärt sich aus der in der Crotylgruppe befindlichen Doppelbindung.



Eine ganze Reihe von Pharmakologen beschäftigte sich bereits mit Kalypnon. Es wird von allen Autoren als leichtes Durchschlafmittel bezeichnet. Angeblich wurden nach therapeutischen Dosen keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Abbau bzw. Ausscheidung erfolgen im Gegensatz z. B. zu Veronal oder Luminal verhältnismäßig rasch. Das Ausscheidungsmaximum ist bei Anwendung von therapeutischen Dosen (120 - 500 mg) 8 Stunden nach Applikation erreicht (Blasz 1951 und Lerche 1951).

Im folgenden Bericht wird zunächst in einer kurzen Statistik die enorme Zunahme besonders der Kalypnon-Vergiftungsfälle innerhalb der Zahl der Selbstmorde durch Schlafmittel in der DDR aufgezeigt.

Nach Bemerkungen zur Pathologie, Pharmakologie und Toxikologie der Barbiturate im allgemeinen und des Kalypnons im besonderen, werden die Möglichkeiten der chemischen Identifizierung und der quantitativen Bestimmung erörtert. Was die eigenen Untersuchungen betrifft, so kommen 37 obduzierte Kalypnon-Vergiftungen in der Zeit von 1955 bis 1957 am Leipziger Institut für gerichtliche Medizin zur Auswertung. Bei den pathologisch-anatomischen Befunden stehen die Lungenbefunde im Vordergrund. Es wird der Versuch gemacht aus der Fülle des Untersuchungsmaterials (37 Fälle) Parallelen zwischen dem makroskopischen Lungenbefund und der Überlebenszeit zu ziehen. Gleichzeitig werden ältere Organschäden und zusätzliche weitere Schädigungen, wie z. B. Alkoholabusus, berücksichtigt.

Untersuchungsmethoden:

Unter den analytischen Möglichkeiten zum Zeitpunkt der Untersuchungen (1956 - Ende 1957) kamen folgende Untersuchungsmethoden zur Anwendung:

1. Aufarbeitung des Organmaterials bzw. der Körperflüssigkeiten nach Goldbach und Opfer-Schaum (1952).
2. Identifizierung des nach Goldbach und Opfer-Schaum erhaltenen Extraktionsrückstandes
 - a) mit Hilfe der Zwikkerschen Reaktion

- b) mit Hilfe des mit Eisenkaliumchlorjodid erhaltenen Kristallbildes nach vorhergegangener Reinigung durch Rekristallisieren und Mikrosublimieren
 - c) durch Schmelzpunktbestimmung
 - d) durch Ermittlung des R_f - Wertes nach der papierchromatographischen Methode von Hübner und Pfeil (1954).
3. Quantitative Bestimmung nach dem colorimetrischen Verfahren von Goldschmidt, Lamprecht und Helmreich (1953).

Ergebnisse:

In der folgenden Tabelle sind für 31 Fälle die quantitativen Untersuchungsergebnisse zusammengestellt:

Nr.	Wahrscheinliche Überlebenszeit Std.	Magen und Duodenuminhalt	Gehirn	Leber	Urin	Niere	Blut
1	5 - 8	---	13,0	---	---	---	---
2	10	---	4,5	---	---	---	---
3	etwa 10	14,9	7,5	8,0	30,5	15,2	14,6
4	10	220	---	---	11,7	---	---
5	?	830	7,5	---	---	---	---
6	?	69	8,9	---	12,8	---	---
7	etwa 36	---	7,0	7,0	78,0	12,0	4,0
8	etwa 10	---	3,5	9,4	---	8,8	7,0
9	etwa 72	negativ	8,5	4	---	---	---
10	?	---	6,2	---	---	5	---
11	10	2,9 g	7,0	---	4,9	---	---
12	5 - 8	2 g	2,5	5,5	---	2	---
13	etwa 10	1 g	5,5	21,8	---	---	---
14	---	1,6	1,6	2,5	---	---	---
15	24	2,6	2,6	---	60	---	---
16	1 - 2	340	13,3	---	---	---	---
17	?	---	15,0	---	---	---	---
18	10	---	10,3	---	---	---	---
19	10	270	8,5	---	---	---	---
20	etwa 24	---	13,6	5,9	---	---	---
21	12	---	16,5	25	---	---	---
22	10	8,17g	8,0	18,3	---	---	---
23	10	2,8 g	10,0	22	---	---	---
24	5 - 8	---	8,1	---	10,7	---	---
25	---	4,6	1,8	2,8	---	3,8	---
26	etwa 10	6,5	3,7	13,7	---	10,7	2,2
27	5 - 8	2	26,0	8,0	8,6	6,8	4,3
28	etwa 1-2	---	7,8	23,0	29,0	5,2	---
29	etwa 7-8	0,5	6,5	6,3	---	10,2	3,4
30	etwa 5-6	2,6	19,0	6,5	40,0	5,7	5,2
31	?	7,8	3,2	1,9	16,0	2,5	---

Tab. 7: Quantitative Befunde bei tödlichen Kalypton-Vergiftungen in mg/100 ml bzw. mg/100 g

Besondere Berücksichtigung fand bei den Untersuchungen die im Gehirn gefundene Kalypnonmenge. Es werden für tödliche Kalypnon-Vergiftungen "Durchschnittswerte" im Gehirn bei verschiedenen Überlebenszeiten (soweit bekannt) errechnet und tabellarisch angegeben.

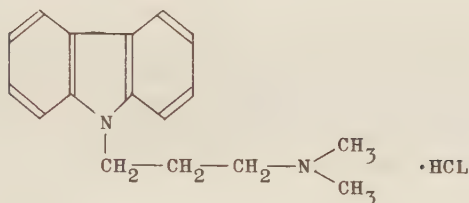
Die Zusammenhänge zwischen den Kalypnonmengen in den einzelnen Organen einerseits und ihre Gegenüberstellung zur Überlebenszeit sind so kompliziert, daß ein Versuch, die Werte zu ordnen, scheitern mußte. Jeder Einzelfall weist seine Besonderheiten auf. Die Kalypnon-Werte im Urin schwanken beträchtlich. Sie werden wesentlich von Flüssigkeitsangebot und -ausscheidung des Organismus sowie von den zeitlichen Verhältnissen abhängen. Die in der Literatur verschiedentlich angegebenen Barbituratmengen von 10 mg/100 ml (Helldorf und Mitarbeiter 1949) und mehr im Blut bei Vergiftungsfällen wurden in diesen Untersuchungen nur in einem Fall erreicht. Wahrscheinlich hängt dies damit zusammen, daß die letale Dosis beim Kalypnon möglicherweise etwas niedriger liegt als bei Luminal und Veronal, die den genannten Untersuchungen meist zugrunde liegen.

In der abschließenden Tabelle sind jeweils die niedrigsten und die höchsten Blut- bzw. Urinwerte des untersuchten Kollektivs zu finden.

Kalypnon	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	2,2 - 14,6
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	4,9 - 78,0

VIII. Melipramine

(Faragó 1965)



Melipramine

N (- γ-dimethylaminopropyl) - iminodibenzyl HCL

Melipramine kommt bei der pharmakologischen Behandlung von endogenen Depressionen zur Anwendung. Es ist eine weiße, kristalline Substanz, löslich in Wasser, Chloroform, Äthyl- und Methylalkohol und sehr gut löslich in Äther. Sie schmilzt bei etwa 174⁰ - 175⁰ C.

Im nachfolgenden Bericht beschreibt der Autor eine tödlich verlaufene Vergiftung durch Melipramine und diskutiert die Untersuchungsmethoden zur Identifizierung dieses Medikamentes.

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen ergaben lediglich ein exzessives Hirn- und Lungenödem.

Untersuchungsmethoden:

Zur Identifikation von Melipramine bedient sich der Autor der Farbreaktionen nach Cooper (1962), Im Obersteg und Pulver (1960).

Als günstigste und erfolgreichste Methode ist die Dünnschichtchromatographie anzusehen.

Als Lösungssystem gibt er an:

1. Methanol-Aceton-Ammoniak (20:2:1).
2. Methanol-Aceton-Triäthanolamin (1:1:0,3).
3. Pyridin-Petroläther-Methanol (10:45:1).
4. Konz. Methanol.

Für seine Experimente benutzt er eine Kombination aus System (1.) und (4.). Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Flecken in einem Schritt zu entwickeln sind, indem man sie mit konzentrierter HNO_3 und Äthanol 1 : 9 besprüht. Die Flecken erscheinen dann in blauer oder blaugrüner Farbe; die Farbflecken müssen allerdings fixiert werden, weil sie sonst sehr schnell verschwinden.

Zur quantitativen Bestimmung wurde folgende photometrische Methode herangezogen:

Die Extrakte werden in heißem, destilliertem Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen wird die Lösung kristallklar gefiltert. Zu 5 ml des Filtrats werden 0,7 ml konzentrierter HNO_3 hinzugegeben. Es entwickelt sich eine blaue Färbung, abhängig von der Konzentration der Lösung. Die Blaufärbung besteht nur wenige Minuten und geht dann in eine Gelbfärbung über. Nach einstündigem Warten ist die Gelbfärbung stabil. Konzentrationen im Bereich von 3 - 100 μg folgen dem Lambert-Beerschen Gesetz. Das Maximum der Absorptionskurve liegt bei 420 mp. Dies läßt sich sehr gut messen mit dem S 42 Farbfilter des PULFRICH-Photometers.

Über einer Konzentration von 100 μg folgt die Lösung nicht mehr dem LB - Gesetz.

Da die Organextrakte von Leichteilen stets eine minimale Eigenfarbe haben, hat man die Extrakt-lösungen in zwei Teile aufgeteilt, um den relativen Fehler zu eliminieren.

Ein Teil wird innerhalb des Behandlungsverfahrens der Farbentwicklung ausgesetzt und eine Stunde später gegen den anderen nicht behandelten Teil photometrisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung von Melipramine in den verschiedenen Organen.

Untersuchungs- material	Melipramine in mg/100 g bzw. mg/100 ml
Magen	23,4
Darm	33,4
Leber	2,6
Milz	2,0
Gehirn	0,4
Niere	3,0
Blut	0,2
Urin	0,8

Tab. 8: Melipramineverteilung in den verschiedenen Untersuchungsmaterialien bei einer Vergiftung.

Aus der abschließenden Tabelle sind die Blut- und Urinspiegelwerte zu ersehen:

Melipramine	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	0,2
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	0,8

IX. Quecksilber

(Preussner, Klöcking und Bast 1963)

Daß die Gefährdung des Zahnarztes und seines Hilfspersonals durch Quecksilber größer ist als im allgemeinen angenommen wird, wird am Beispiel zweier chronischer Hg-Intoxikationen (Zahnarzt und Helferin) gezeigt.

Im Vordergrund der geschilderten Beschwerden standen nervöse Erschöpfungszustände und psychische Veränderungen im Sinne des Erethismus mercurialis. Der bei den Untersuchungen nachweisbare Tremor mercurialis war in beiden Fällen nicht so deutlich ausgeprägt, daß das Schriftbild verändert war.

Fall 1: Zahnarzt im Alter von 34 Jahren, 178 cm groß und 71 kg schwer, von gutem körperlichen Allgemeinzustand

Fall 2: Zahnarthelferin im Alter von 42 Jahren, 161 cm groß und 67,6 kg schwer, von gutem körperlichem Allgemeinzustand.

Die besondere Gefährdung war durch den bei der Luftuntersuchung im Arbeitsraum festgestellten hohen Hg-Gehalt gegeben, der auf das Verdampfen des metallischen Hg aus Fußbodenritzen und auf die Kupferamalgamerhitzung im freien Raum zurückgeführt werden konnte. Die Raumanalyse bei der Arbeitsplatzbesichtigung erfolgte mit dem Drägerschen Gasspürgerät. ("Quecksilber-Prüfröhrchen 0,0001", Empfindlichkeit $0,2 \mu\text{g}$, Meßbereich: $0,1 \text{ mg Hg/m}^3$ (Hubzahl = 20) bis $1,0 \text{ mg/m}^3$ (Hubzahl = 2). Der Hg-Gehalt der Raumluft betrug $0,175 \text{ mg/m}^3$. Die höchstzulässige Arbeitsplatzkonzentration für den achtstündigen Arbeitstag (MAK-Wert) wird nach nordamerikanischen Forderungen

mit $0,1 \text{ mg Hg/m}^3$ (Moeschlin 1959), nach sowjetischen mit $0,01 \text{ mg Hg/m}^3$ (Kettner 1961) angegeben.

Untersuchungsmethoden:

Die Hg-Bestimmung im Urin wurde im wesentlichen nach der von Massmann und Sprecher (1957) angegebenen Vorschrift durchgeführt. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch extraktive Titration mit visueller Endpunktsbestimmung mittels Dithizon in schwefelsaurer Lösung. Als Dithizonstandardlösung I wurde nicht eine 1 : 100, sondern eine 1 : 150 verdünnte Stammlösung (50 mg Dithizon/100 ml Tetrachlorkohlenstoff) benutzt. Hiermit gelingt es, die sonst bei ungefähr $10 \text{ } \mu\text{g Hg/1000 ml}$ Urin liegende Erfassungsgrenze auf $2 \text{ } \mu\text{g Hg/1000 ml}$ Urin herabzusetzen.

Ergebnisse:

Man erhielt bei laufender Urinkontrolle folgende Quecksilberspiegel:

Fall 1			
24-Std-Urin vom	Urin-Hg in µg/Liter	24-Std-Urin vom	Urin-Hg in µg/Liter
4.5.60	147	16.10.60	71
17.5.60	139	28.10.60	100
19.5.60 BAL	200	6.11.60	85
24.5.60	152	14.11.60	158
26.5.60	156	24.11.60	100
29.5.60	194	7.12.60	86
31.5.60	206	20.12.60	71
2.6.60	200	2. 1.61	148
6.6.60	139	11. 1.61	124
8.6.60	140	22. 1.61	114
10.6.60	130	1. 2.61	108
12.6.60	123	26. 2.61	120
14.6.60	104	15. 3.61	131
16.6.60	95	5. 4.61	48
12.7.60	81	7. 4.61	38
14.7.60	93	23. 5.61	26
25.8.60	163	21. 6.61	28
31.8.60	125	2. 8.61	5,3
6.9.60	76	13. 9.61	6,9
15.9.60	122	16.10.61	10,2
22.9.60	166	19.10.61	10,7
28.9.60	112	25.10.61	9,5
Fall 2			
24-Std-Urin vom	Urin-Hg in µg/Liter	24-Std-Urin vom	Urin-Hg in µg/Liter
4.5.60	132	13. 6.60	81
10.5.60	132	15. 6.60	75
19.5.60 BAL	132	17. 6.60	92
22.5.60	91	13. 7.60	67
25.5.60	67	31. 8.60	124
27.5.60	88	2. 9.60	110
30.5.60	92	3. 1.61	113
1.6.60	84	6. 4.61	38
7.6.60	113	20.10.61	8
9.6.60	82	25.10.61	9

Tab. 9 : Hg-Konzentrationen im Urin vor und während der Behandlung über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren.

Die bei beiden Patienten erhöhte Hg-Ausscheidung im Urin wurde über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren verfolgt. Unter Dithioglyzerin-Behandlung war im Falle des Zahnarztes eine deutliche Steigerung der Hg-Ausscheidung im Harn zu beobachten; bei der Helferin jedoch nicht. Eine spätere Schwefelbadbehandlung führte bei beiden Erkrankten zu einer Ausscheidungssteigerung (siehe Tabelle).

Nach 1 1/2 Jahren liegen bei jetzt einwandfreien Arbeitsplatzbedingungen die Urin-Hg-Werte im Normbereich. Restsymptome, wie innere Unrast und Schlaflosigkeit, bestehen bei beiden Fällen unvermindert.

Folgende Urinspiegelwerte werden diesem Bericht für die Schlußtafel entnommen:

Quecksilber	therapeutisch	toxisch	letal
Urinspiegel mg/100 ml	---	0,0132- 0,0147	---

X, Thallium

(Weinig und Schmidt 1966)

Anhand von zwei Beobachtungen werden die Giftkonzentrationen in Organen und Geweben bei tödlichen Thallium-Vergiftungen verglichen und diskutiert.

Fälle:

Eine 32-jährige Frau bringt nach mehrmaliger Beimengung von Zeliopaste ins Essen ihre 70-jährige Mutter und den 34-jährigen Bruder um, der taubstumm ist. Die Mutter verstarb eine Woche vor ihrem Sohn.

Die gerichtliche Untersuchung ergab:

a) Bei der Leiche des Mannes:

Haarausfall, Meessche Nagelbänder, Auszehrung und Blutarmut, Leberverfettung und Nierenentzündung.

Die histologische Untersuchung brachte:

allgemeine degenerative Erscheinungen in Niere, Herz, Leber, Gehirn. Im verlängerten Mark waren besonders die Hinterstränge degeneriert. Auch war eine Bronchopneumonie festzustellen. Nachdem in den Organen der Leiche erhebliche Mengen Thallium festgestellt worden war, wurde die Exhumierung und die Sektion der Mutter angeordnet.

b) Bei der Leiche der Frau (14 Tage post mortem) ergab die Sektion:

Haarausfall, Meessche Nagelbänder, Pneumonie, beginnende Leberverfettung.

Die histologische Untersuchung zeigte:

Bronchopneumonie, Bindegewebsvermehrungen in Herz und Leber, mäßige interstitielle Nierenentzündung. Auffallend war die starke Veränderung des Gehirns der nach 14 Tagen exhumierten Leiche. Möglicherweise spielt die Thalliumvergiftung hier eine Rolle.

Untersuchungsmethoden:

Es folgen die chemischen Untersuchungen der Leichenteile des Sohnes. Qualitativ wurde Thallium zunächst spektroskopisch und spektrographisch im Harn und in der Leber nachgewiesen.

Thallium war eindeutig nachweisbar.

Die quantitativen Untersuchungen der Leichenteile auf Thallium wurde nach feuchter Veraschung auf polarographischem Wege nach dem Verfahren von Weinig (1944) durchgeführt.

Ergebnisse:

Die vorstehende Tabelle gibt einen Überblick über die Thallium-Konzentrationen in den Geweben und Körperflüssigkeiten des jungen Mannes.

Untersuchungs- material	Extraktion nach Geilmann(1960) ppm	Methode nach Weinig ppm
Dickdarminhalt, Mitte	127,2	
Blinddarminhalt	107,2	113,6
Leber	14,6	13,3
Muskel	13,6	14,0
Herz	12,8	12,0
Dünndarminhalt, unten	11,2	10,4
Dünndarminhalt, Mitte	10,0	10,2
Hoden	10,0	10,0
Fingernägel	10,0	
Oberschenkelknochen	9,1	
Niere	8,0	8,65
Zähne	8,0	
Bauchspeicheldrüse	6,8	
Brustbein	6,5	
Milz	6,2	6,0
Rippe	6,0	
Zwölffingerdarminhalt	6,0	
Zehennägel	6,0	
Haut	5,6	
Wirbel	5,6	5,2
Schilddrüse	5,6	6,0
Nebenniere	5,5	5,0
Magenwand	5,2	5,2
Dünndarmwand	4,8	5,0
Harn	4,6	
Lunge	4,0	3,6
Dünndarminhalt, oben	4,0	4,4
Blut	3,0	3,0
Gehirn	2,8	2,4
Aorta	2,8	2,6
Mageninhalt	2,8	2,8
Gallenblaseninhalt	2,0	
Fett	1,2	1,2
Liquor	0,6	

Tab. 10: Thallium-Konzentrationen in den Organen und Körperflüssigkeiten des jungen Mannes in ppm (1 ppm = 0,1 mg/100 g).

Chemische Untersuchungen bei der Leiche der Mutter:
Im einzelnen wurde genauso vorgegangen wie bei der
Leiche des Sohnes. Die Thalliumkonzentrationen finden
sich in Tabelle 11.

Untersuchungs- material	Extraktion nach Geilmann(1960) ppm	Methode nach Weinig ppm
Dünndarminhalt, unten	64,0	57,0
Dickdarminhalt, Mitte	215,0	171,0
Blinddarminhalt	333,0	
Muskel	39,6	37,2
Leber	38,0	40,8
Dünndarminhalt, Mitte	30,4	27,3
Oberschenkel	29,8	
Niere	28,0	28,8
Herz	26,4	17,2
Brustbein	22,4	
Wirbel	22,0	
Lunge	18,8	18,8
Rippe	18,0	
Schilddrüse	18,0	
Nebenniere	18,0	
Magenwand	17,2	16,2
Zwölffingerdarminhalt	16,0	10,8
Dünndarmwand		16,0
Uterus	16,0	15,6
Milz	12,0	
Gehirn	12,0	
Mageninhalt	10,6	10,8
Aorta	9,6	
Fingernägel	8,0	
Gallenblaseninhalt	6,85	
Haut	6,4	4,8
Blut	6,0	6,0
Zehennägel	4,0	
Fett	3,4	3,0
Liquor	weniger als 0,2	

Tab. 11: Thallium-Konzentrationen in den Organen
und Körperflüssigkeiten der Frau in ppm
(1 ppm = 0,1 mg/100 g).

Für den Körper des Sohnes wurden für den Zeitpunkt des Todes auf Grund der festgestellten Giftkonzentrationen mindestens 440 mg Thallium und für den der alten Mutter mindestens 900 mg Thallium als Gesamtmenge errechnet bzw. geschätzt. Diese Mengen zusammengekommen entsprechen in etwa dem Inhalt zweier Tuben Zeliopaste.

In der nachfolgenden Diskussion bringen die Verfasser zunächst ein Gesamtbild der in der Literatur niedergelegten Befunde bei Todesfällen mit Thallium.

Herauszugreifen ist eine Arbeit von Heyndrickx (1955). Er hat 1955 eine Tabelle von Giftkonzentrationen verschiedener tödlicher Fälle zusammengestellt, die interessante Vergleichsmöglichkeiten bietet.

Autor	Gift aufnahme	Organ	mg/100 g Tl	Vergiftungs- dauer	Geschlecht und Alter
Bochkor (1937)	Tl-Acetat	Magen	11,65	8 Tage	7 Jahre ♂ Zwilling
		Darm	7,14		
		Leber	4,66		
		Milz	8,08		
		Niere	6,06		
		Lunge	6,06		
		Herz	8,08		
		Blut	5,12		
		Harn	5,55		
Bochkor (1937)	Tl-Acetat	Magen	19,26	8 Tage	7 Jahre Zwilling
		Darm	9,01		
		Leber	9,01		
		Milz	8,23		
		Niere	6,68		
		Lunge	6,52		
		Herz	5,43		

Autor	Gift- aufnahme	Organ	mg/100 g Tl	Vergiftungs- dauer	Geschlecht und Alter
Fridli (1930)	900 mg Tl-Acetat in H ₂ O	Magen Darm Leber Niere Milz Lunge Herz Blut	6,4 15,4 5,8 9,3 10,6 6,66 4,8 6,7	5 Tage	3 Jahre ♂ (Leichen- gewicht: 13,5 kg)
Mateszal- ka	Tl-Acetat	Magen Darm mit In- halt Leber Niere Lunge Milz Gehirn Harn- blase Blut	1,25 0,47 2,09 3,68 0,94 2,12 1,67 0,52 2,82		8 Jahre ♀
Mates- zalka	Tl-Acetat	Magen Darm mit In- halt Leber Niere Milz Lunge Herz Gehirn Blut	1,05 1,58 2,78 3,82 5,40 2,09 2,31 3,26 2,29		4 Jahre ♀
v. Hecke et al. (1950)		Magen Dickdarm Dünndarm Leber Herz	7,95 8,36 2,94 2,56 1,08	30 Tage	43 Jahre ♂
v. Itallie u. Bijlsma (1928)	2,5 g Tl-Acetat	Leber Niere Harn	2,56 1,26 3,9		

Tab. 12: Thallium-Konzentrationen verschiedener tödlicher Vergiftungsfälle nach einer Zusammenstellung von Heyndrickx (1955).

Die aufgeführten Werte zeigen trotz großer Schwankungen eine gewisse Übereinstimmung. In den sog. ersten Giftwegen sind Werte bis über 100 mg/100 g bei subakuten und in mehreren Schüben verlaufenden Fällen bis 10 mg/100 g zu finden.

Auffallend ist im allgemeinen die lange Nachweisbarkeit bei Exhumierungen. Die sog. zweiten Giftwege enthalten etwa 1 mg/100 g Thallium, wenn die Vergiftung mehrere Wochen überlebt wurde. Bei perakuten Vergiftungen lassen sich auch höhere Werte bis etwa 10 mg/100 g nachweisen.

Thallium hat eine sehr lange Verweildauer im Organismus und wird relativ lange über Niere und Darm ausgeschieden. Im Harn können monatelang Thalliummengen ausgeschieden werden, wobei Spitzenwerte von 2,5 mg/100 g beobachtet wurde (Fretwurst und Lochmann 1955, Weinig und Schmidt 1962).

Nach Rauschke (1961) und anderen Autoren verteilt sich Thallium sehr schnell im Organismus, wobei Muskel- und Knochengewebe ziemlich viel Thallium in Gegensatz zum Fettgewebe aufnehmen. Wegen der großen Gewichtsanteile von Muskeln und Knochen am Körper (zusammen 45 - 55 %) eignen sich diese Gewebe besonders gut zur Ermittlung der Gesamtmenge im Organismus.

Exakte Angaben über die aufgenommene Giftmenge sind jedoch nur sehr schwer zu machen, wenn man die Vergiftungsdauer nicht kennt, obwohl letztere anhand der klinischen Zeichen (Haarausfall und Nagelbänder) einigermaßen abzuschätzen ist.

Die Frage, ob durch Thalliumbeibringung der Tod eines Menschen eingetreten ist, kann auf Grund sorgfältiger

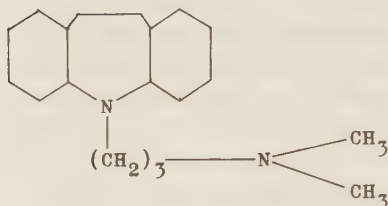
chemischer Analysen in Verbindung mit dem charakteristischen Krankheitsverlauf beantwortet werden. Die tödliche Dosis schwankt in weiten Grenzen (Zweifaktoren, wie schlechter Allgemeinzustand, andere Gifte, Therapie sind zu beachten) um einen Mittelwert, der nach zahlreichen Autoren für Erwachsene etwa 1 g Thallium in Form löslicher Salze ausmacht. Die aufgenommene Dosis war meist größer, wenn der Tod innerhalb weniger Tage eintrat.

In die den Bericht abschließende Tabelle sind die nach der Methode von Weinig (1944) ermittelten Blut- und Urinspiegelwerte aufgenommen:

Thallium	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	0,3 - 0,6
Urinspiegel mg/100 ml	---	---	0,46

XI. Tofranil

(Im Obersteg und Bäumler 1962)



Tofranil

N - (3 - Dimethylaminopropyl)- iminodibenzyl

Chemisch gehört Tofranil zur Gruppe der Iminodibenzyle und ist somit ein Strukturanalogon der ebenfalls psychotrop wirksamen Phenothiazinderivate. Es kristallisiert in farblosen, prismatischen Kristallen mit schiefen Endflächen. Die Substanz schmilzt bei 175 °C und zersetzt sich unter Luft- einwirkung.

In Wasser und Alkohol löst sich das Chlorhydrat gut, während es in Aceton und Äther nur schwer löslich ist. Die freie Base ist hingegen in Äther und Chloroform leicht löslich.

Die Autoren berichten über die zunehmende Verbreitung der Psychopharmaka in allen Bereichen der Medizin und erwähnen den ständig zunehmenden unkontrollierten Konsum dieser Medikamente. Aus vier Gründen rückt der toxikologische Nachweis der Psychopharmaka in das Interesse der Gerichtsmediziner:

1. besteht bei gewissen Präparaten die Gefahr der Toxikomanie
2. gewinnt der Einfluß der Psychopharmaka zunehmend als Unfallursache an Bedeutung (Laves 1959, Wagner 1961)
3. sind akzidentelle Vergiftungen möglich, besonders bei Kleinkindern
4. können die Psychopharmaka zum Suizid verwendet werden.

Tofranil wird an der Luft und in Lösung rasch oxydiert. Auch im intermediären Stoffwechsel verläuft der Abbau außerordentlich schnell. Pulver, Exer und Herrmann (1960) berichten, daß bereits 30 Minuten nach Eingabe des Medikamentes seine Abbauprodukte in den Organen und Körperflüssigkeiten überwiegen. Von Schindler (1960), Pulver und Herrmann (1960) wurden bis jetzt folgende ätherlösliche Metaboliten beschrieben:

Monomethylaminopropyl-iminodibenzyl

Dimethylaminopropyl-2-hydroxy-iminodibenzyl.

Es konnte in dem hier beschriebenen Suizidfall zudem noch Iminodibenzyl isoliert werden, ein Stoff, der sich leicht zu 2-Hydroxyiminodibenzyl umwandelt.

Es folgt eine kurze Übersicht über bisher veröffentlichte Vergiftungsfälle mit psychotrop wirksamen Medikamenten. Weiter berichten die Autoren über den Selbstmord einer 20-jährigen Studentin mit dem Thymoleptikum Tofranil (Imipramin), dessen wichtigste Indikationen im Bereich der endogenen Depressionen liegen. Die wegen eines katatoniformen Zustandsbildes in ambulanter Behandlung stehende Patientin nahm in suizidaler Absicht 200 Dragees (5000 mg) Tofranil ein.

Während in Urinproben von Patienten mit normaler Tofranil-Dosierung kein unverändertes Tofranil, sondern lediglich Metaboliten desselben (Iminodibenzyl, 2-Hydroxy-iminodibenzyl und Monomethylaminopropyl-iminodibenzyl) nachweisbar sind, ließe sich bei Überdosierung in diesem Suizidfall das Medikament auch in unveränderter Form im Urin finden.

Untersuchungsmethoden:

Bei der Ausschüttelung einer alkalisch reagierenden wässrigen Lösung mit dem gleichen Volumen Äther finden sich 85 % Tofranil in der Ätherschicht.

Die leichte Oxydierbarkeit des Tofranil bedingt, daß zur Extraktion nur peroxydfreier Äther verwendet werden darf. Beim Ausschütteln aus wässriger Lösung mit peroxydhaltigem Äther ließen sich nämlich im Extrakt 2-Hydroxytofranil und Iminodibenzyl bzw. 2-Hydroxy-iminodibenzyl nachweisen. Ähnliche Oxydationserscheinungen mit peroxydhaltigem Äther hat Block (1961) bei den Phenothiazinderivaten beobachtet, wobei sich die entsprechenden Sulfoxide bildeten.

Ergebnisse:

In dem untersuchten Suizidfall wurden Mageninhalt, Blut, Leber und Urin mit Alkohol extrahiert und anschließend mit Äther ausgeschüttelt. Dabei wurden folgende Tofranilmengen gefunden (Tabelle 13):

Untersuchungs- material	Tofranil- menge
Mageninhalt	0,55 g / 240 g
Leber	0,03 g / 320 g
Blut	0,15 g / 100 ml
Urin	0,11 g / 150 ml

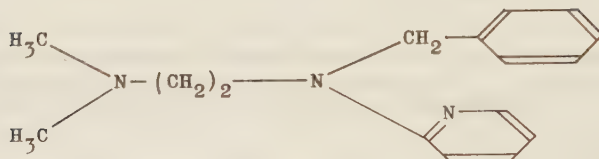
Tab. 13: Verteilung von Tofranil in Organen und Körperflüssigkeiten nach Vergiftung.

Aus diesem Bericht sind folgende Blut- und Urinspiegelwerte in die Schlußtafel aufgenommen worden:

Tofranil	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	--	--	150
Urinspiegel mg/100 ml	--	--	74

XIII. Tripelennamin

(Hardmeier und Schmidlin-Mészáros 1965)



Tripelennamin

Benzol-(α-pyridyl)-dimethyläthylendiamin HCL.

Plimasin, von der Ciba hergestellt, wird als sog. Tagesantiallergicum bei Heuschnupfen und anderen allergischen Erkrankungen empfohlen. Als Kombinationspräparat eines Antihistaminkörpers und eines Psychoanaleptics besitzt es einen verstärkten antiallergischen und einen allgemein anregenden Effekt.

Pro Dragee enthält es folgende Wirkstoffe:

0,025 g. Benzol-(α-pyridyl)-dimethyläthylendiamin HCL = Tripelennamin oder Pyribenzamin^R und 0,005 g. Phenyl-(α-piperidyl)-(2)-essigsäuremethylester HCL = Methylphenidat HCL oder Ritalin^R.

Der nachfolgende Bericht befaßt sich mit einer peroralen Plimasin-Vergiftung. Bei einem Kleinkind im Alter von 2 3/4 Jahren trat der Tod unter tonisch-klonischen Krämpfen innerhalb von 1 - 1 1/2 Stunden ein. Nach Angaben der Pflegemutter muß das Kind ungefähr 20 Tabletten (=0,5 g Tripelennamin) geschluckt haben. Die gerichtliche Sektion ergab eine starke, allgemeine, akute Blutstauung mit Hirn- und Lungenödem. Im Mageninhalt wurden noch zwei gut erhaltene Dragees gefunden.

Untersuchungsmethoden:

Nach Aufarbeitung der einzelnen Materialien (Inhalt des ganzen Verdauungstraktes sowie ausreichender Mengen von Organteilen und Körperflüssigkeiten) wurden die Rohrückstände in mehrere Portionen aufgeteilt für:

1. Fraktionierte Mikrosublimation
2. Mikrofarbreaktionen und Kristallfällungen
3. UV- und IR-Spektrophotometrie
4. Papier- und Dünnschichtchromatographie.

Als Vergleich wurden Plimasintabletten, HCL-Salze von Tripelennamin und Methylphenidat sowie die daraus hergestellten Basen mitgeführt.

In der Reihe der Mikrofarbreaktionen zeichnet sich Tripelennamin durch eine größere Reaktionsfähigkeit aus als Methylphenidat. Alle Untersuchungsmaterialien gaben diese Reaktionen mehr oder weniger deutlich. Sie sprachen in erster Linie für die Anwesenheit von Tripelennamin.

Bei den spektrophotometrischen Untersuchungen zeigten die Absorptionskurven der alkalischen Organrückstände die Anwesenheit und erbrachten zum Teil die Identität des Tripelennamins, ließen aber die Anwesenheit von Methylphenidat nicht vermuten. Die Feinstruktur des Methylphenidats blieb immer von den hohen Extinktionen des Tripelennamins überdeckt.

Papier- und Dünnschichtchromatographie dienten sowohl für Nachweis und Identifizierung des Plimasins als auch für die semiquantitative Gehaltsbestimmung.

Ergebnisse:

Die mit dieser Methode ermittelten Werte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Untersuchungs- material	Menge g	Tripelenn- amin mg	Tripelenn- amin mg/100 g berechnet	Methyl- phenidat mg
Mageninhalt unverdünnt	ca.10	ca.20	200	3 - 5
Mageninhalt verdünnt	ca.250	20	8	3 - 5
Dünndarm- inhalt	20	5	25	1
Dünndarm- wand	200	10	5	1,5 - 2
Dickdarm	150	3	2	1
Leber	300	6	2	1
Niere	75	1	1,3	
Galle	5	0,25	5	0,15
Blut	100	0,2	0,2	
Gehirn	500	2,5	0,5	0,2

Tab. 14: Mit chromatographischen Methoden ermittelter
Gehalt an den Wirkstoffen von Plimasin.

In der Diskussion des vorliegenden Vergiftungsfalles, wird daraufhingewiesen, daß, wie auch in der toxikologischen Fachliteratur berichtet, besonders Kleinkinder sehr anfällig auf Antihistaminica reagieren. Auch die Vergiftungssymptome, der schnell eintretende Tod und vor allem die akute Hirnschwellung im Sektionsbefund werden einhellig erwähnt.

(Wölkhart 1955, Lembeck 1960 u. M., Machata 1960 und Lecks 1951).

Auf Grund der beschriebenen Fälle und auf Grund der Experimente von Wynngaarden und Seevers (1951) an Rhesusaffen kann mit einer minimalen letalen Dosis von ca. 30 mg Tripelennamin/Kg Körpergewicht (oder darunter) gerechnet werden.

Bei einem 13,5 Kg schweren Kind würde dies also einer Menge von ca. 400 mg Tripelennamin entsprechen oder der Tripelennamindosierung in ca. 16 Tabletten Plimasin (was der tatsächlichen Tablettenaufnahme gut entsprechen dürfte). Wie bereits erwähnt, enthalten 16 Tabletten Plimasin eine Tripelennaminmenge, die für ein 2 3/4 jähriges Mädchen im Bereich der letalen Dosis liegt.

Methylphenidat, der andere Bestandteil der Plimasintabletten, scheint weniger toxisch zu sein und dürfte in beschriebenen Fall (Dosierung etwa 1/5 der entsprechenden Tripelennamin-Menge) eine untergeordnete Bedeutung gehabt haben. Die Möglichkeit, daß bei dem Kind eine Überempfindlichkeit auf Methylphenidat vorlag, wird man nicht ausschließen können. Sowohl bei Tripelennamin als auch bei Methylphenidat kommen zentral ausgelöste Erregungszustände mit allgemeinen Muskelkrämpfen vor, wodurch auch eine sich potenzierende Wirkung der beiden Substanzen möglich ist.

Aus dem Bericht kann man folgende Blutspiegelwerte entnehmen:

Tripelennamin	therapeutisch	toxisch	letal
Blutspiegel mg/100 ml	---	---	0,2

D) Zusammenfassung

Alle vorliegenden Berichte entstammen dem Archiv für Toxikologie und befassen sich mit Untersuchungen über Blutspiegel und Urinkonzentrationen von Medikamenten, wobei besonders Wert gelegt wurde auf eine ausführliche Schilderung der Vorgeschichte des jeweiligen Vergiftungsfalles und auf die angewandten chemischen Untersuchungsmethoden.

Ziel des Literaturstudiums war es, die von Winek (1971) angegebene Tabelle der Blutspiegelwerte verschiedener Medikamente zu erweitern. Das geschieht durch nachstehende Schlußtabellen.

Für Erwachsene gilt:

Schlußtabelle:

Medikament	Blutspiegel (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
AH ₃	---	---	< 0,5
Barbital	---	22,0	---
Chinin	---	---	2,4
Chloroquin	---	---	10
Cliradon	---	---	0,05-0,13
Goldchlorid	---	---	2,06
Kalypon	---	---	2,2-14,6
Melipramine	---	---	0,2
Thallium	---	---	0,3-0,6
Tofranil	---	---	150

Medikament	Urinspiegel (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
Barbital	---	50,5	---
Chinin	---	---	14,0
Chloroquin	---	---	107
Cliradon	---	---	2,0
Kalypnon	---	---	4,9-78,0
Melipramine	---	---	0,8
Quecksilber	---	0,0132- 0,0147	---
Thallium	---	---	0,46
Tofranil	---	---	74

Das Ergebnis der Abhandlung XII ist in der folgenden Tabelle gesondert aufgezeigt, da es sich um eine letale Vergiftung bei einem Kleinkind handelt.

Medikament	Blutspiegel (mg/100 ml)		
	therapeutisch	toxisch	letal
Tripelennamin	---	---	0,2

Bei der Vielzahl der vorhandenen Medikamente und der stetigen Entwicklung neuer Substanzen ermöglicht die intensive Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Pharmakologie und Toxikologie eine zunehmend differenziertere medikamentöse Therapie.

Der Erfolg einer Therapie ist nicht zuletzt abhängig von der eingenommenen Dosis eines Medikamentes. Die Überdosierung eines Pharmakons, das in richtiger Menge verabreicht Heilung bringen würde, kann zu einer toxischen oder gar letalen Vergiftung führen.

Die vorliegende Arbeit soll einen kleinen Beitrag dazu leisten, durch Vergleich von Blut- und auch Urinspiegeln bei therapeutischer, toxischer und letaler Dosis verschiedener Medikamente, solche eventuellen Vergiftungen rasch zu erkennen, um sie dann entsprechend behandeln zu können.

E) Literaturverzeichnis

BÄUMLER, I. und M. LÜDIN:

Tödlich suizidale Vergiftung mit Chloroquin

Arch. Toxikol. 20, 96 (1963)

BLASZ, D.:

Über ein neues Schlafmittel aus der Reihe der
Barbiturate

Diss. Jena (1951)

BLOCK, W.:

Über den Stoffwechsel von radioaktiven Phenothiazinen.

Arzneimittel-Forsch. 11, 266 (1961)

BOCHKOR, A.:

Empoisonnement de jumeaux par le thallium

Ann. Méd. lég. 17, 1 (1937)

BÜCH, H., G. KARACHRISTIANIDIS, K. PFLEGER, W. FORTH
und D. WÖRNER:

Ein Verfahren zur routinemäßigen Bestimmung von Arznei-
mitteln, insbesondere von Barbituraten, bei Schlafmittel-
vergiftungen Arch. Toxikol. 21, 216 (1969)

COOPER, P.:

Poisoning by drugs and chemicals

London: Waide and Sons Ltd. 129 (1962)

FARAGO, A.:

Toxicological certification of fatal melipramine
poisoning in a child

Arch. Toxikol. 21, 30 (1965)

FARMILIO, CH. G., und Mitarbeiter:

Studies on the identification of narcotics, III
microcrystal and colour tests for the new synthetic
narcotics

Bull. Narcot. 4, 16 (1952)

FRETWURST, F. und F. W. LOCHMANN:

Akute Thalliumvergiftung

Arch. Toxikol. 15, 327 (1955)

FRIDLI, R.:

Über die jodometrische Bestimmung des Thalliums auch
in Gegenwart von Ferri-Eisen. Seine Bestimmung in
Leichenteilen

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 15, 478 (1930)

GELDMACHER, G.:

Zur papierchromatographischen Analytik der aus basischem
Milieu extrahierbaren organischen Gifte.

Diss. Heidelberg (1954)

GERLACH, W., K. RUTHARDT und L. PRÜSENER:

Der Elementarnachweis im Gewebe. VII Mitt. Der
quantitative Goldnachweis.

Betr. path. Anat. 91, 617 (1933)

GIEBELMANN, R. und B. GIBB:

Nachweis des Antihistaminikums AH_3 in biologischem
Material

Arch. Toxikol. 20, 253 (1964)

GEILMANN, W.:

Voltametrische Bestimmung geringster Thallium-
Gehalte im Wein

Z. Lebensmitt.-Untersuch. 112, 275 (1960)

GOLDBACH, H. I. und R. OPFER-SCHAUM:

Neue Ausmittlung und Identifizierungsverfahren
für organische Gifte

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 40, 368 (1952)

GOLDSCHMIDT, St., W. LAMPRECHT und E. HELMREICH:

Die spektrophotometrische Bestimmung von Barbituraten
und die Verteilung von Veronal im Organismus

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 292, 125 (1953)

GROSS, F. und R. MEIER:

1-methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon
(Cliradon), ein neues synthetisches Analgetikum
mit morphinähnlicher Wirkung

Schweiz. med. Wschr. 79, 1154 (1949)

HARDMEIER, E. und I. SCHMIDLIN-MESZAROS:

Verteilung von Cliradon nach intravenöser
Applikation (Suizid)

Arch. Toxikol. 20, 96 (1963)

HARDMEIER, E. und I. SCHMIDLIN-MESZAROS:

Tödliche Vergiftung eines Kleinkindes mit dem
Antiallergikum Plimasin

Arch. Toxikol. 21, 131 (1965)

HECKE, W. v., M. SEBRUYNs et A. STEYAERT:

Etude médicolégale d'un cas d'empoisonnement
criminelle par raticide au thallium

Ann. Méd. lég. 30, 105 (1950)

HEYNDRICKX, A.:

Etude toxicologique d'un cas d'empoisonnement aigu
par raticide au thallium

Ann. Méd. lég. 34, 210 (1954)

HEYNDRICKX, A.:

Etude toxicologique d'un cas d'empoisonnement aigu
par raticide au thallium

Ann. Méd. lég. 35, 276 (1955)

HELLDORF, I., C. M. IDESTRÖM und G. REIS:

Clinical study in barbiturates and their demonstration
in blood in barbiturate intoxication

Nord. Med. 42, 1795 (1949)

HERRMANN, B. und R. PULVER:

Der Stoffwechsel des Psychopharmakons Tofranil

Arch. int. Pharmacodyn. 126, 454 (1960)

HÜBNER, G. und E. PFEIL:

Der Nachweis von Barbituraten

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 296, 225 (1954)

IM OBERSTEG, J. und J. BÄUMLER:

Suizid mit dem Psychopharmakon Tofranil

Arch. Toxikol. 19, 339 (1962)

ITALLIE, L. v. und U. G. BIJLSMA:

Toxicologie en gerechtelijke scheikunde

Amsterdam, Centen 1928, p. 399.

JATZKEWITZ, H.:

Ein klinisches Verfahren zur Bestimmung von basischen
Suchtmitteln im Harn

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 292, 94 (1953)

KÄGI, H. und K. MIESCHER:

Über eine neue Synthese morphinähnlich wirkender
4-phenyl-piperidin-4-alkylketone und verwandter
Verbindungen

Helv. chim. Acta. 32, 2489 (1949)

KETTNER, H.:

Sowjetische MAK-Werte für das Jahr 1960

Zbl. Arbeitsmed. 11, 63 (1961)

KÜHN, H. und W. ARNOLD:

Über pathologische und chemische Befunde bei
Kalypnon-Vergiftung

Arch. Toxikol. 20, 148 (1963)

LARRIBAUD, I. und Mitarbeiter:

Intoxication aiguë par la Chloroquine absorbée
par voie orale

Presse med. 69, 2193 (1961)

LAVES, W.:

Zur Pharmakopsychologie von Verkehrsunfällen

Münch. med. Wschr. 35, 1427 (1959)

LECKS, H.:

Acute antihistamine intoxication in childhood.

Suggestions for antidotal therapy

Quart. Rev. Pediat. 6, 294 (1951)

LEMBECK, F., W. LIPP und W. MARESCH:

Vergiftung durch Neo-Antergan im Kleinkindes-
alter

Arch. Toxikol. 18, 93 (1960)

LERCHE, H.:

Studien über die pharmakologische Wirkung von
drei neuen Barbitursäurederivaten
Diss. Jena (1951)

LOUS, P.:

Quantitative determination of barbiturates.
Modified spectrophotometric method for clinical
use.

Acta pharmacol. (Kbh.) 6, 227 (1950)

LOUS, P.:

A spectrophotometric method for determining
barbituric acid in body fluids

Acta pharmacol. (Kbh.) 10, 134 (1954 a)

LOUS, P.:

A spectrophotometric method for determining
barbituric acid in body fluids

Acta pharmacol. (Kbh.) 10, 147 (1954 b)

LOUS, P.:

Plasma levels and urinary excretion of three
barbituric acids after oral administration to
man

Acta pharmacol. (Kbh.) 10, 147 (1954 b)

LOUS, P.:

Barbituric acid. Concentration in serum from
patients with severe acute poisoning

Acta pharmacol. (Kbh.) 10, 216 (1954 c)

SCHMIDT, G.:

Detection and estimation of barbituric acid
derivates in: Methods of forensic science

Editor: LUNDQUIST, F.

New York - London: Interscience Publ. (1962)

MACHATA, G.:

Über den Antihistaminnachweis in Leichenorganen
Arch. Toxikol. 18, 124 (1960)

MASSMANN, W. und D. SPRECHER:

Die toxikologische Analyse des Quecksilbers
Arch. Toxikol. 16, 264 (1957)

MATESZALKA:

Zit. HEYNDRICKX (1954)

MOESCHLIN, S.:

Klinik und Therapie der Vergiftungen
Stuttgart: Georg Thieme (1952)

MUELLER, B.:

Gerichtliche Medizin
Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer (1953)

PETRI, E.:

Pathologische Anatomie und Histologie der Vergiftungen.
in:
Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und
Histologie, Bd. X
Herausg. F. Henke und O. Lubarsch
Springer: Berlin (1930)

PREISSER, G. und W. SCHOLLMAYER:

Akute tödliche Goldchloridvergiftung
Arch. Toxikol. 20, 327 (1965)

PREUSSNER, S., H.-P. KLÖCKING und G. BAST:

Chronisch schleichende Hg-Vergiftung in der zahn-
ärztlichen Praxis
Arch. Toxikol. 20, 12 (1963)

PULVER, R., B. EXER und B. HERRMANN:

Eigene Wirkungen des N-(-Dimethylaminopropyl)-
iminodibenzyl-hydrochlorids und seiner Metabolite
auf den Stoffwechsel von Neurohormonen
Arzneimittel-Forsch. 10, 530 (1960)

RAUSCHKE, I. und E. BURGER:

Tödliche Vergiftung mit Chinin bei gleichzeitiger
Atebrineinwirkung
Arch. Toxikol. 16, 320 (1957)

SEIFERT, P. und G. GELDMACHER:

Zur papierchromatographischen Analytik von aus
alkalischem Milieu extrahierbaren organischen
Giften
Arch. Toxikol. 15, 305 (1955)

SCHINDLER, W.:

Über die Konstitutionsermittlung und Synthese
eines Metaboliten von N-(-Dimethylaminopropyl)-
iminodibenzyl-hydrochlorid (Tofranil)
Helv. chim. Acta 43, 35 (1960)

SCHMIDLIN-MESZAROS, I. und H. HARTMANN

Tödliche Cliradon-Vergiftung
Arch. Toxikol. 18, 259 (1960)

STEWART, C. P. and A. STOLMAN:

Toxicology. Mechanism and analytic methods
New York - London: Academic Press, vol. 1, 463,
507 (1960)

TABBARA, W., J. PROTEAU, R. LE BRETON et L. DEROBERT:

Trois intoxications mortelles par la nivaquine
dues à des tentatives d'avortement criminel
Ann. Méd. lég. 42, 148 (1962)

TIMM, F.:

Der histo-chemische Goldnachweis

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 20, 211 (1933)

WAGNER, H. I.:

Die Bedeutung der Untersuchung von Blut- bzw.

Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsun-

fällen auf Grund der Überprüfung von 2060

Personen

Arzneimittel-Forsch. 11, 992 (1961)

WEINIG, E.:

Die polarographische Bestimmung des Thalliums in
Leichenteilen

Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 38, 199 (1943/44)

WEINIG, E. und G. SCHMIDT:

Zur Verteilung des Thalliums im Organismus bei

tödlichen Thalliumvergiftungen

Arch. Toxikol. 21, 199 (1966)

WINEK, C. L.:

A role for the hospital pharmacist in toxicology
and drug blood level information

Am. J. Hosp. Pharm. 28, 351 (1971)

WOELKART, N.:

Über den Tod durch Antihistamine

Beitr. gerichtl. Med. 20, 74 (1955)

WYNGAARDEN, J. B. and M. H. SEEVERS:

The toxic effect of antihistaminic drugs

J. Amer. med. Ass. 145, 277 (1951)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Koreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre große Hilfsbereitschaft und den jederzeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 21. Januar 1943 wurde ich, Kurt Langenbach, als Sohn des Beamten Kurt Langenbach und seiner Ehefrau Irma, geb. Flüss, in Wuppertal geboren.

Ostern 1949 trat ich dort in die Volksschule ein.

Im Februar 1965 erhielt ich das Reifezeugnis des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Wuppertal.

Es folgten zwei Jahre Wehrdienst bei der Bundesluftwaffe.

Im Sommersemester 1967 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen das Studium der Zahnmedizin, wo ich im Wintersemester 1968 das Vorphysikum, im Sommersemester 1970 die zahnärztliche Vorprüfung und im Mai 1972 die zahnärztliche Prüfung bestand.

Erlangen, Juli 1972

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990